Medicina dei piccoli animali - Modulare di apprendimento a distanza

Módulo: Endocrinologia I

Settimana 3

Autor: **Nick Bexfield** **BVetMed PhD DSAM DipECVIM-CA PGDipMEdSci PGCHE FHEA MRCVS**

Experto: **Francesca Del Baldo** **DVM, MRCVS, PhD, Dipl. ECVIM-CA (Internal medicine) EBVS**

Improve International

Nota: Il copyright su queste note è di proprietà congiunta del relatore del corso e di Improve International Ltd e il materiale non deve essere copiato o distribuito senza previa autorizzazione di una delle parti. Improve International Ltd ha compiuto ogni sforzo per garantire che le informazioni contenute in queste note e in altro materiale didattico siano accurate, ma non può assumersi alcuna responsabilità per eventuali problemi derivanti da errori in esse contenuti.

© Copyright 2020 Improve International Ltd. All commercial copying or reproduction constitutes an infringement of copyright and is prohibited.

Obiettivi di apprendimento

- Identificare i segni clinici associati all'iperaldosteronismo felino
- Impostare un protocollo diagnostico per l'iperaldosteronismo felino
- Conoscere le opzioni di trattamento disponibili per l'iperaldosteronismo felino
- Conoscere la fisiologia del metabolismo del calcio
- Descrivere le cause di ipercalcemia nel cane e nel gatto
- Formulare un iter diagnostico per i pazienti ipercalcemici
- Saper descrivere l'eziologia e il segnalamento dell'iperparatiroidismo primario
- Riconoscere i segni clinici associati all'iperparatiroidismo primario
- Impostare un iter diagnostico per i pazienti ipercalcemici
- Conoscere le opzioni terapeutiche dell'iperparatiroidismo primario

Improve international

IPERALDOSTERONISMO FELINO (SINDROME DI CONN)

Aldosterone

L'aldosterone è un ormone corticosteroideo sintetizzato a partire dal colesterolo attraverso una serie di metaboliti intermedi. Esso possiede un'importante attività Mineralcorticoidea ed è prodotto dalle cellule della zona glomerulare della corteccia surrenalica. La produzione di aldosterone è regolata attraverso due meccanismi principali: (1) il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e (2) la concentrazione sierica degli ioni potassio. Il RAAS si attiva in risposta ad uno stimolo ipovolemico e Ad una diminuzione della perfusione renale, ai quali consegue un ridotto apporto di sodio e cloro alle cellule della macula densa dei tubuli distali e la secrezione di renina.

La renina catalizza la reazione da angiontensinogeno in angiotensina I, che a sua volta viene idrolizzata in angiotensina II nei polmoni dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'angiotensina II stimola la secrezione di aldosterone in circolo da parte della ghiandola surrenale. L'ormone agisce a carico degli organi target, quali rene, colon e ghiandole salivari, andando a legarsi ai recettori specifici dei mineralcorticoidi.

In risposta all'aumento di aldosterone in circolo, le cellule dei tubuli contorti distali e dei dotti collettori a livello renale incrementano il riassorbimento di sodio, aumentando così la ritenzione idrica, ed espellono gli ioni potassio e idrogeno. Il volume plasmatico e quello del liquido extracellulare aumentano parallelamente Alle resistenze periferiche indotte dalla vasocostrizione che viene a crearsi per mezzo dell'angiontensina II, con conseguente aumento della pressione sanguigna. A fronte dell'escrezione di ioni potassio tramite le urine, si assiste pertanto ad una diminuzione della kaliemia. L'aumento del volume del liquido extracellulare si traduce invece un aumento del flusso sanguigno renale, al quale consegue una riduzione della secrezione di renino, per un meccanismo di feedback negativo.

Improve International

Fisiopatologia

L'eccessiva produzione di aldosterone può essere primaria o secondaria. L'iperaldosteronismo secondario si verifica in risposta all'attivazione del sistema RAAS e può quindi essere conseguenza di uno stato patologico come la disidratazione, l'ipotensione, la ridotta perfusione renale (più comunemente secondaria a malattia renale) o la carenza di sodio.

Gli animali affetti da iperaldosteronismo primario hanno un aumento inappropriato della secrezione di aldosterone, indipendentemente dal RAAS. L'iperaldosteronismo primario deriva Infatti dalla presenza di un tumore surrenalico di natura benigna (adenoma), monolaterale o bilaterale, maligna (adenocarcinoma) o da un'iperplasia bilaterale della zona glomerulare. Le neoplasie monolaterali della porzione corticale della ghiandola surrenale sono identificate come la causa più comune di iperaldosteronismo primario nel gatto, con una prevalenza molto simile di adenomi e adenocarcinomi. Fino a poco tempo fa l'iperaldosteronismo primario veniva considerata una malattia rara, mentre ad

oggi risulta essere sempre più conosciuto e diagnosticato.

Le conseguenze cliniche legate all'eccessiva produzione di aldosterone sono correlate all'aumento della ritenzione idrica e di sodio, che causano ipertensione arteriosa sistemica e aumento dell'escrezione renale di potassio, con conseguente ipokaliemia. I reperti istopatologici rilevati in corso di iperaldosteronismo primario felino includono adenocarcinomi corticosurrenalici monolaterali, adenomi monolaterali e bilaterali ed iperplasia nodulare bilaterale delle ghiandole surrenali. L'eziologia di quest'ultima forma è idiopatica, ma si ritiene che la presenza di un fattore stimolante circolante sia responsabile dell'iperfunzionalità della zona glomerulare. Sebbene questo fattore non sia ancora stato identificato, una teoria suggerisce che si tratti di un peptide ipofisario, ed in particolare di frammento di pro-opiomelanocortina (POMC).

L'iperaldosteronismo è inoltre un importante fattore di progressione della malattia renale cronica nel gatto: l'aldosterone e l'angiontensina II sono infatti responsabili dello sviluppo di ipertensione e danno fibroproliferativo del rene. La malattia renale cronica è associata inoltre a danno glomerulare e tubulo-interstiziale nonché ad un eccessivo accumulo della matrice extracellulare del rene. Quest'ultima condizione può essere mediata da diversi fattori di crescita, tra cui anche la stessa angiotensina II). L'angiotensina II è inoltre un potente vasocostrittore periferico, un regolatore della filtrazione glomerulare ed è una citochina pro-infiammatoria responsabile dell'insorgenza e del danno progressivo associato alla malattia renale cronica.

Anche l'aldosterone può contribuire alla progressione del danno renale favorendo la trombosi e la fibrosi vascolare. Pertanto, sia l'aldosterone che l'angiotensina II sono determinanti nel sostenere l'ipertensione e l'ulteriore danno fibroproliferativo del rene. Molti gatti con iperaldosteronismo possono inoltre sviluppare danni agli organi target, secondari all'ipertensione, causata a sua volta dall'aumento crescente della volemia. Clinicamente è possibile rilevare la presenza di un soffio cardiaco, radiograficamente l'evidenza di cardiomegalia o, ecograficamente, una condizione di ipertrofia ventricolare.

Improve International

Quadro clinico

Segnalamento

I soggetti colpiti da questa patologia sono in genere di età adulta o anziana e presentano un'età media di undici anni nei casi in cui l'eziologia è di tipo neoplastica ed un'età compresa tra gli undici e i diciotto anni nei casi di iperplasia surrenali bilaterale. L'iperaldosteronismo, infine, non riconosce una particolare predisposizione in termini di sesso o razza.

Segni clinici

I segni clinici sono tipicamente associati alle ridotte concentrazioni di potassio (responsabili della cosiddetta "miopatia ipokaliemica") ed allo sviluppo di ipertensione arteriosa sistemica. I sintomi correlati alla miopatia ipokaliemica includono debolezza muscolare episodica o acuta, incapacità di

saltare, andatura plantigrado soprattutto a carico degli arti posteriori, incapacità di estendere il collo (ventroflessione cervicale) , fino ad arrivare al decubito laterale. Meno comunemente si osservano rigidità degli arti, disfagia e collasso. In alcuni casi i sintomi muscolari sono lievi ed episodici, mentre in altri hanno esordio acuto e grave. La miopatia ipokaliemica sembra essere meno In corso di iperplasia surrenalica, rispetto alle forme tumorali, con solo pochi casi segnalati che la presentano.

Sebbene non sia sempre il principale segno di presentazione, l'ipertensione subclinica è molto comune e, come detto precedentemente, può portare allo sviluppo di danni agli organi target, tra cui anche l'occhio, dove si possono manifestare emorragie sottoretiniche, intraretiniche e intravitreali o distacchi retinici. In corso di iperaldosteronismo i danni oculari sembrano essere più comuni nei soggetti affetti da iperplasia surrenalica, rispetto a quelli affetti da neoplasia.

Riscontri all'esame fisico diretto

I principali riscontri all'esame obiettivo Generale riportati in corso di iperaldosteronismo primario includono un aumento della pressione arteriosa, possibili segni oculari associati all'ipertensione arteriosa e miopatia ipokaliemica. Tuttavia, non tutti i pazienti affetti da iperaldosteronismo manifestano uno o più di questi sintomi e talvolta l'esame obiettivo generale può risultare nella norma. Altri riscontri meno specifici possono essere dati da poliuria, polidipsia, perdita di peso, masse addominali palpabili, polifagia, Soffi cardiaci e aritmie. Poiché i gatti affetti da iperaldosteronismo primario sono Perlopiù animali di età anziana, è importante anche considerare la presenza di malattie concomitanti che determinano sintomi non strettamente correlati all'iperaldosteronismo. Allo stesso tempo malattie concomitanti come l'insufficienza renale cronica o l'ipertiroidismo possono essere erroneamente ritenute come causa dell'ipokaliemia e/o dell'ipertensione.

Reperti clinicopatologici

Le tipiche alterazioni biochimiche riscontrate nei gatti affetti da iperaldosteronismo includono ipokaliemia, da moderata a grave, mentre la natremia può essere normale o aumentata. Il fatto che questo elettrolita possa trovarsi in concentrazioni normali è spiegabile dal fatto che a fronte di una condizione di ritenzione di sodio si ha un conseguente riassorbimento di acqua, che va a diluire le concentrazioni di sodio.

Anche le concentrazioni sieriche di creatinchinasi sono generalmente elevate nei gatti con miopatia ipokaliemica. In uno studio eseguito su 13 gatti con iperaldosteronismo primario, la concentrazione di potassio alla presentazione era in media di 2,5 mEq/L (intervallo di riferimento 4-5,5 mEq/L). Alla luce di ciò la normokaliemia non consente di escludere la diagnosi di iperaldosteronismo. Solo la metà, infatti, dei casi descritti di iperplasia surrenalica presentavano all'ammissione un'ipokaliemia di grado lieve. Tali casi potrebbero dunque essere facilmente trascurati se l'ipokaliemia venisse considerata come segno clinico-patologico patognomonico. Inoltre, la persistenza di ipokaliemia nonostante l'integrazione di potassio deve sempre indurre il sospetto di un possibile aldosteronismo nel gatto.

Improve International

Nello stesso studio la concentrazione di sodio variava da 148 a 168 mEq/L (intervallo di riferimento da 140 a 160 mEq/L), erano presenti gravi aumenti della creatinchinasi con una media di 6.837 UI/L (intervallo di riferimento < 120 UI/L) e 12 su 13 erano ipertesi (≥ 170 mm Hg infine, è possibile evidenziare segni associati a malattia renale cronica, che includono Un peso specifico urinario isostenurico, elevate concentrazioni di creatinina sierica e di urea nel sangue. I gatti che all'ammissione presentano una funzionalità renale normale o un'iperazotemia di grado lieve possono manifestare una progressione della malattia renale come descritto sopra.

Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini dovrebbe essere eseguita in tutti i gatti con sospetto di iperaldosteronismo primario. È importante determinare se una o entrambe le ghiandole surrenali sono interessate, poiché l'iperaldosteronismo primario determinato da una neoplasia monolaterale può essere potenzialmente trattato chirurgicamente, mentre l'iperaldosteronismo determinato da iperplasia surrenalica bilaterale richiede un trattamento unicamente di tipo medico.

Le masse surrenali sono raramente apprezzabili con la radiografia e se si osservasse una neoformazione sarebbe più probabile che si tratti di un carcinoma corticosurrenale. La radiografia toracica può essere utilizzata per rilevare la presenza di metastasi polmonari. L'ecografia addominale, la risonanza magnetica e la TC vengono quindi utilizzate per identificare le anomalie surrenaliche e valutare le metastasi ad altri organi addominali e l'eventuale invasione locale del tumore nella vena cava caudale e nelle strutture circostanti.

Nei gatti, le alterazioni ecografiche più comuni osservate in corso di iperaldosteronismo primario includono masse surrenaliche, calcificazioni corticali surrenaliche e alterazioni dell'ecogenicità surrenalica. In caso di neoformazioni monolaterali, la ghiandola surrenale controlaterale può apparire normale o estremamente ridotta di dimensioni e quindi non apprezzabile ecograficamente. È stato riportato che le dimensioni del polo caudale delle ghiandole surrenali di gatti sani è di 3,9 mm a sinistra (intervallo: da 3 a 5,3 mm) e 3,9 mm a destra (intervallo: da 2,9 a 4,5 mm). Questo intervallo di riferimento è applicabile a tutti i gatti indipendentemente dalle dimensioni corporee o dall'età.

La presenza di un'ipertrofia o di una massa surrenalica non consentono tuttavia di emettere la diagnosi definitiva di iperaldosteronismo primario, poiché tali reperti potrebbero anche essere ascrivibili a tumori non funzionali, feocromocitomi, tumori secernenti cortisolo o progesterone. Le dimensioni dei tumori funzionali o di un'iperplasia clinicamente rilevante della zona glomerulare potrebbero essere al di sotto del limite di risoluzione delle tecniche di diagnostica per immagini convenzionali e le ghiandole surrenali potrebbero anche apparire erroneamente normali. A sostegno di ciò sono segnalati in letteratura undici gatti con conferma istologica di iperaldosteronismo primario, che non presentavano ecograficamente alterazioni in termini di dimensioni delle ghiandole surrenali. Due di questi gatti furono sottoposti anche a TC, che non rivelò alcuna anomalia delle ghiandole surrenali, ma l'iperplasia nodulare fu confermata solo in un secondo momento tramite esame istologico.

Improve international

Esami di controllo

L'iperaldosteronismo deve essere sempre considerato tra le possibili diagnosi differenziali nei casi in cui è presente ipokaliemica, ipertensione o qualora venga identificata una neoformazione surrenalica. Per escludere altre cause di ipokaliemia e ipertensione devono essere sempre eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo accurati, un esame emocromocitometrico completo, un profilo biochimico, la misurazione del T4 totale, l'analisi delle urine e la misurazione della pressione sanguigna. Se l'iperaldosteronismo primario rimane una delle possibili diagnosi differenziali è necessario eseguire test ormonali specifici.

Concentrazione plasmatica di aldosterone

La conferma della diagnosi si basa principalmente sulla dimostrazione di un'elevata concentrazione plasmatica di aldosterone. Il test è ampiamente disponibile presso la maggior parte dei laboratori di referenza e non sono necessari requisiti particolari per la conservazione del campione. Non è dimostrato che si ottenga un miglioramento delle prestazioni diagnostiche misurando l'aldosterone prima e dopo una stimolazione con ACTH.

La concentrazione plasmatica basale di aldosterone risulta essere sempre elevata rispetto ai valori di riferimento di laboratorio in tutti i casi riportati di iperaldosteronismo primario felino correlato a un tumore corticosurrenalico. Tuttavia, possono esserci ampie variazioni nella concentrazione plasmatica di aldosterone nei gatti sani e in quelli con iperaldosteronismo secondario, e pertanto i risultati devono essere valutati alla luce dei segni clinici e laboratoristi. Elevati livelli di aldosterone plasmatico non consentono infatti da soli di distinguere tra iperaldosteronismo primario e secondario. Nel gatto è importante interpretare l'aldosterone plasmatico in concomitanza alla kaliemia, poiché il potassio è il principale determinante della secrezione di aldosterone.

Una concentrazione plasmatica di aldosterone all'interno o al di sopra dell'intervallo di riferimento del laboratorio è da considerarsi sempre patologica in un gatto con sovraccarico volumetrico o ipokaliemico. I valori più elevati si riscontrano nei tumori corticosurrenalici, in cui le concentrazioni di aldosterone basale sono spesso >1000 pmol/l. Tuttavia, i valori variano ampiamente con l'iperaldosteronismo sia primario che secondario, ed è stato riportato un aldosterone medio >2000 pmol/l nei gatti con malattia renale cronica. Inoltre, nei casi di iperaldosteronismo primario, e in particolare nei casi di iperplasia surrenalica bilaterale, l'aldosterone può trovarsi all'interno dell'estremità superiore dell'intervallo di riferimento alla presentazione iniziale. Pertanto, idealmente l'aldosterone plasmatico deve essere interpretato insieme all'attività della renina plasmatica, che dovrebbe essere elevata per un meccanismo di feedback negativo in caso di iperaldosteronismo secondario.

La misurazione dell'attività della renina plasmatica è difficoltosa (come esaminato in dettaglio di seguito); di conseguenza, l'evidenza di una neoformazione corticosurrenalica in concomitanza di valori

improve international

elevati di aldosterone è considerata sufficiente nel gatto per emettere una diagnosi di tumore corticosurrenalico secernente aldosterone, specialmente in presenza di ipokaliemia e ipertensione persistenti

Attività plasmatica della renina

Per distinguere in modo affidabile l'iperaldosteronismo primario da quello secondario, è necessaria la valutazione dell'attività del RAAS mediante la misurazione della renina plasmatica. Tuttavia, l'attività di questo enzima può essere difficile da misurare. Sono necessari un grande volume di sangue e il congelamento immediato del plasma separato, e gli intervalli di riferimento differiscono notevolmente tra un laboratorio e l'altro.

Inoltre, la renina plasmatica può anche essere influenzata da alcuni farmaci (ad esempio, ACE-inibitori e beta-bloccanti) e dall'assunzione di sale nella dieta.

Quando si tiene conto dell'attività della renina plasmatica, un'elevata concentrazione plasmatica di aldosterone con renina bassa è indicativa di una secrezione di aldosterone che avviene indipendentemente dall'attività del RAAS. Questo quadro è coerente con l'iperaldosteronismo primario. In caso di tumori surrenalici monolaterali o bilaterali, l'aldosterone plasmatico dovrebbe essere notevolmente elevato e a fronte di un valore di renino plasmatica generalmente indomabile.

L'attività della renina plasmatica è stata misurata in sei casi di iperaldosteronismo primario felino secondario a neoplasia surrenalica. Veniva evidenziato un valore basso di renina in due casi, entro l'intervallo di riferimento in altri tre casi e con una concentrazione dapprima normale e poi diminuita in un ultimo caso. Un'attività normale della renina non esclude, quindi, la possibilità che l'iperaldosteronismo sia causato da un tumore surrenali.

Nell'uomo, Il gold standard per la diagnosi dell'iperaldosteronismo primario è il rapporto aldosterone:renina (ARR), esame che consente di differenziare l'iperaldosteronismo primario da quello secondario. Un ARR elevato è indicativo di iperaldosteronismo primario. L'uso dell'ARR è stato descritto nei gatti, nei quali ha consentito di facilitare la diagnosi di iperaldosteronismo primario negli undici casi segnalati di iperaldosteronismo primario non tumorale. Questi gatti avevano un aldosterone plasmatico da normale a leggermente aumentato e un'attività della renina plasmatica diminuita alla presentazione.

Esami di funzionalità per i mineralcorticoidi

Nell'uomo, possono esserci falsi positivi quando si misura l'ARR e quindi Può essere necessario ricorrere ad esami di funzionalità dei mineralcorticoidi (MFT) per confermare la diagnosi di iperaldosteronismo primario. Questi esami valutano la risposta ai trattamenti eseguiti per sopprimere il RAAS e quindi ridurre le concentrazioni circolanti di aldosterone.

improve international

Esempi di MFT includono la somministrazione orale di sodio, l'infusione di soluzione salina, la somministrazione di fludrocortisone acetato con integrazione di sodio e il test al captopril. Sono stati studiati anche i test di funzionalità dei mineralcorticoidi da adottare nel gatto. Un rapporto ha valutato i cambiamenti nel rapporto aldosterone:creatinina urinari nei gatti sani in risposta all'aumento del sale nella dieta o alla somministrazione di fludrocortisone acetato.

In questo studio, gatti sani hanno mostrato una diminuzione più consistente del rapporto aldosterone:creatinina urinari con la somministrazione di fludrocortisone acetato rispetto all'integrazione di sale nella dieta. Un gatto con carcinoma surrenalico secernente aldosterone aveva un rapporto elevato senza soppressione in risposta al fludrocortisone acetato.

Terapia

Terapia medica

Il trattamento iniziale dell'iperaldosteronismo primario è mirato al controllo dell'ipokaliemia e/o dell'ipertensione. Si raccomanda l'integrazione di potassio con gluconato di potassio a 2-6 mmol PO q12h. Tuttavia, nei casi più l'ipokaliemia è molto grave può essere necessario somministrarei l cloruro di potassio per via endovenosa. Sebbene sia improbabile che il solo trattamento medico normalizzi la kaliemia, di solito esso consente di ottenere il controllo dei segni clinici associati alla miopatia ipokaliemica.

Spironolattone

Lo spironolattone è un antagonista competitivo dell'aldosterone che agisce nelle cellule dei tubuli contorti distali e nei dotti collettori renali, determinando la ritenzione di potassio e l'escrezione di sodio. La dose raccomandata è di 2-4 mg/kg PO q24h. È necessario utilizzare il gluconato di potassio orale in combinazione con lo spironolattone quando l'ipokaliemia è refrattaria alla monoterapia.
Lo spironolattone ha un'affinità minore ma significativa per i recettori del progesterone e degli androgeni, e nell'uomo si registrano reazioni avverse quali ginecomastia e irregolarità nel ciclo mestruale. L'eplerenone è stato sviluppato come antagonista più selettivo del recettore dell'aldosterone, tuttavia non ci sono ancora segnalazioni del suo uso nei gatti.

Amlodipina besilato

L'amlodipina besilato è un calcio antagonista diidropiridinico che inibisce l'afflusso transmembranico di ioni calcio, agendo come vasodilatatore arterioso che riduce la resistenza vascolare periferica e di conseguenza la pressione sanguigna. Ha pochissimi effetti inotropi sul cuore. L'amlodipina besilato (0,625-1,25 mg/gatto PO q24h) è il trattamento iniziale di scelta per l'ipertensione. La maggior parte dei gatti ipertesi diventa normoteso con il trattamento con la dose iniziale di amlodipina, ma in alcuni casi possono essere necessari dosaggi più elevati. L'ipertensione può diventare refrattaria al trattamento nel tempo. Ulteriori farmaci antipertensivi nei gatti includono gli ACE-inibitori.

Improve international

Monitoraggio

Le dosi efficaci di ciascun farmaco, in particolare il gluconato di potassio, devono essere adattate ad ogni singolo paziente. Il monitoraggio degli elettroliti e della pressione sanguigna deve essere eseguito da cinque a sette giorni dopo ogni variazione terapeutica fino a quando il gatto non è normokaliemico e normoteso. Gli obiettivi della terapia comprendono la riduzione e l'eliminazione definitiva dei segni clinici di miopatia e debolezza secondari all'ipokaliemia e il mantenimento della normale pressione arteriosa sistolica per ridurre al minimo i danni determinati dall'ipertensione persistente.

Terapia chirurgica

Per i gatti con neoformazioni surrenaliche monolaterali secernenti aldosterone e in assenza di lesioni metastatiche evidenziabili, è probabile che il trattamento ottimale sia l'escissione chirurgica. Tuttavia, la procedura è stata associata a un'elevata mortalità perioperatoria: circa il 33% dei casi riportati è deceduto in sede intraoperatoria o nell'immediato periodo postoperatorio, nella maggior parte dei casi a causa di una grave emorragia acuta dalla vena cava caudale. Un intervento chirurgico di successo può essere curativo sia per gli adenomi che per gli adenocarcinomi e i segni di ipokaliemia e ipertensione spesso si risolvono senza ulteriori trattamenti o cure mediche.

Prima dell'intervento sono raccomandati la correzione dell'ipokaliemia e il controllo dell'ipertensione per via farmacologica. Altre complicazioni perioperatorie riportate includono emorragia intra-addominale, insufficienza renale acuta, sepsi e tromboembolismo.

Dopo l'intervento chirurgico, è necessario monitorare la pressione sanguigna e la kaliemia per tutto il periodo di risveglio e di degenza postoperatoria. Se il paziente rimane iperteso o ipokaliemico al momento della dimissione, la terapia orale dovrá essere continuata. Nei casi segnalati di pazienti sopravvissuti all'intervento chirurgico, la terapia con spironolattone e amlodipina è stata interrotta il giorno dell'intervento senza la necessità di riprendere la terapia in seguito. Le dosi di supplementazione orale di potassio devono essere ridotte gradualmente ed infine sospese quando la kaliemia arriva a normalizzarsi completamente.

Prognosi

I tempi di sopravvivenza riportati nei pazienti affetti da iperaldosteronismo primario trattati con supplementazione di potassio, spironolattone e amlodipina varia da 7 a 32 mesi. In alcuni casi, l'ipertensione diventa refrattaria alla gestione medica. Nei gatti con neoplasia adrenocorticale monolaterale completamente escissa chirurgicamente che non hanno evidenza di metastasi e sopravvivono al periodo perioperatorio la prognosi è buona; 8 gatti su 17 sottoposti a surrenalectomia sono sopravvissuti per almeno 1 anno e 2 erano vivi 3,5 e 5 anni dopo l'intervento. Tuttavia, data l'elevata mortalità perioperatoria, la decisione di eseguire un intervento chirurgico Deve sempre tenere conto dello stato generale del paziente. Nei gatti, gli adenocarcinomi surrenalici non sembrano

Improve International

essere associati a una prognosi peggiore rispetto agli adenomi surrenalici. Per la maggior parte dei gatti trattati chirurgicamente non è più richiesta alcuna terapia farmacologica per tutta la vita.

Improve international

IPERCALCEMIA

Le ghiandole paratiroidi

Le ghiandole paratiroidi sono importanti nel mantenimento dell'omeostasi del calcio. Il calcio ha molte funzioni relative all'attività nervosa e muscolare, alla coagulazione del sangue, alla stabilità della membrana cellulare e al rilascio di ormoni. Il 99% delle riserve organiche di calcio risiede nelle ossa sottoforma di idrossiapatite. Meno dell'1% del calcio è intracellulare e meno dello 0,1% delle riserve organiche risiede nel liquido extracellulare. La porzione di calcio che deve essere fisiologicamente controllata è costituita da calcio interstiziale, calcio ematico e lo 0,5% del calcio delle riserve ossee che è in soluzione. I principali organi responsabili del controllo del calcio sono le ossa, l'apparato gastroenterico e i reni. Il controllo a breve termine della calcemia dipende dalla mobilitazione delle riserve ossee di calcio. L'intestino e i reni sono deputati all'equilibrio del calcio a lungo termine.

- L'apparato gastroenterico è responsabile dell'assorbimento del calcio per diffusione e trasporto attivo. La vitamina D attiva è indispensabile affinché avvenga questo processo.
- I reni filtrano e quindi riassorbono la maggior parte del calcio – viene escreto meno del 2% della quota filtrata. La perdita netta di calcio da parte dei è sotto controllo ormonale.
- Lo strato di "osso solubile" è molto importante per mantenere livelli adeguati di calcio nel sangue. È uno strato di cristalli amorfi e calcio solubile situato tra gli osteoblasti (che consentono la formazione di osso nuovo) e gli osteociti. Quest'area può essere "rimodellata" da cellule chiamate osteoclasti, rilasciando calcio nel torrente ematico seconda delle necessità.

L'ormone paratiroideo (PTH) è un ormone peptidico rilasciato dalle cellule della paratiroide deputato al controllo della calcemia. Ha molte funzioni che si combinano per aumentare il calcio sierico ed abbassare il fosfato sierico. Viene secreto in risposta ad una diminuzione del calcio ionizzato nel sangue e ha effetti diretti sull'osso e sul rene ed effetti indiretti sul metabolismo del calcio gastrointestinale:

- Il PTH promuove un maggiore assorbimento di calcio a livello renale e aumenta anche l'escrezione urinaria di fosforo.
- Il PTH provoca anche un rilascio immediato di calcio nella circolazione aumentando l'attività degli osteoclasti e diminuendo l'attività degli osteoblasti.
- Il PTH facilita l'attivazione della Vitamina D da parte del rene e quindi aumenta l'assorbimento del calcio dal tratto gastrointestinale.

La calcitonina viene rilasciata dalle cellule C della tiroide in risposta a un aumento del calcio sierico e agisce antagonizzando l'azione del PTH. I suoi effetti principali sono a carico del tessuto osseo, con una riduzione della mobilitazione di calcio dallo strato di "osso solubile" al liquido interstiziale aumenta anche l'escrezione renale di calcio e fosfato.

La vitamina D è un "ormone" simile agli steroidi che consente l'assorbimento di calcio dal tratto gastroenterico. La forma inattiva viene sintetizzata nella cute sotto l'effetto della luce ultravioletta. Essa viene quindi convertita in 25 idrossicolecalciferolo (25 HCC) nel fegato, prima di essere convertita nella forma attiva 1,25 diidrossicolecalciferolo (1,25 DHCC) nei reni. Questi processi biochimici sono controllati dall'ormone paratiroideo. La vitamina D attiva (1,25 DHCC) promuove quindi l'assorbimento

improve international

del calcio nel tratto gastroenterico e migliora anche gli effetti del PTH sull'osso. La vitamina D attiva è anche nota come calcitriolo.

Riassunto dell'omeostasi del calcio

	PTH	**Calcitonina**
Rene	↑ Escrezione di fosforo, sodio	↓ Escrezione di calcio, fosforo, sodio, potassio
	↓ Escrezione di calcio	↑ Escrezione di magnesio
	↑ Attivazione della Vit. D (calcitriolo)	
Intestino	↑ Assorbimento di calcio, fosforo, magnesio (in presenza calcitriolo)	↓ Assorbimento di fosforo
Osso	↑ Riassorbimento osseo (in presenza di calcitriolo)	↑ Riassorbimento osseo

Metodiche analitiche

Calcio totale

Il calcio è presente nell'organismo in tre forme: ionizzato, legato alle proteine e complessato. Nei cani sani, le tre forme rappresentano rispettivamente il 56%, 34% e 10% del calcio totale. Nei gatti la distribuzione è simile (52%, 40%, 8%). Solo il calcio ionizzato è biologicamente attivo, tuttavia i metodi analitici comuni misurano generalmente il calcio totale, la cui concentrazione dipende in parte dalla concentrazione di proteine sferiche (principalmente albumine). Alla luce di ciò, se ci si trova in una condizione di ipoalbuminemia, il valore di calcio totale può presentarsi falsamente diminuito, provocando un'ipocalcemia spuria o mascherando una condizione di ipercalcemia.

Calcio ionizzato

Può essere misurato in laboratorio utilizzando un elettrodo ionico specifico o un emogas - analizzatore (I-stat, Irma). Il calcio ionizzato (iCa) viene alterato dalle variazioni del pH del campione. L'aumento del pH determina una diminuzione del iCa (passaggio da Ca ionizzato a quello legato alle proteine) e, al contrario, una diminuzione del pH determina un aumento dell'iCa (passaggio dal Ca legato alle proteine alla forma ionizzata). È quindi preferibile misurare l'iCa immediatamente in ambulatorio oppure presso un laboratorio ospedaliero locale. I laboratori commerciali generalmente non eseguono questo test a causa dell'instabilità del calcio ionizzato dopo il prelievo, Tuttavia alcuni laboratori sono in grado di farlo andando ad utilizzare formule specifiche per correggere le variazioni di pH. Il siero separato in aerobiosi è stabile, ma l'invio di un tale campione a un laboratorio presenta diversi problemi tecnici: la CO_2 può evaporare nello spazio vuoto al di sopra del siero/sangue in un vacutainer. I campioni devono essere raccolti in un contenitore senza spazio vuoto (per esempio, una siringa tappata) per prevenire la perdita di CO_2.

improve international

PTH

Il PTH viene misurato mediante test immunoradiometrico. Il sangue deve essere raccolto in EDTA, il plasma separato immediatamente, Successivamente deve essere congelato e quindi inviato al laboratorio in appositi contenitori in grado di mantenere il campione congelato, solitamente fornite dal laboratorio. L'intervallo di riferimento è 10-60 pg/ml (Cambridge Specialist Laboratories). Il PTH è molto elevato nell'iperparatiroidismo primario (200 pg/ml o più), ma può essere elevato anche in altri stati patologici come l'iperadrenocorticismo (120-180 pg/ml). Il PTH può presentarsi elevato anche in alcuni stati patologici, come ad esempio in corso di linfomi normocalcemici, dove la calcemia risulta essere nella norma.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

L'iperparatiroidismo è definito come una condizione di ipercalcemia in presenza di concentrazioni impropriamente elevate di PTH (che possono essere al di sopra o all'interno dell'intervallo di riferimento). L'iperparatiroidismo può essere primario o secondario. Nell'iperparatiroidismo primario (PHPT), l'ipercalcemia è associata a PTH normale o elevato senza altra causa sottostante identificabile. L'iperparatiroidismo può Essere invece definito secondario quando associato ad esempio a malattia renale o squilibri nutrizionali.

Eziologia

Il PHPT è causato da un adenoma, carcinoma o iperplasia adenomatosa di una o più ghiandole paratiroidi. La malattia è più spesso causata da un singolo adenoma paratiroideo che secerne PTH in modo incontrollato. Di conseguenza, le ghiandole funzionano in modo autonomo e non più dipendente dalla concentrazione sierica di calcio.

Segnalamento

Il PHPT è una malattia rara nei cani e di solito sono colpiti i soggetti più anziani (età media 11,2 anni; intervallo 6-17 anni). Non è nota una predisposizione di genere, mentre esiste una predisposizione di razza nei cani di razza Keeshond: in uno studio infatti è stato riscontrato un rischio relativo elevato per questa razzaEsiste inoltre una predisposizione anche nel Pastore tedesco, Barboncino e Golden retriever. La malattia è estremamente rara nei gatti, nei quali sono stati registrati solo pochi casi.

Segni clinici

Il PHPT tende a manifestarsi in maniera lenta e i segni clinici possono talvolta essere subdoli e non rendersi evidenti per lunghi periodi. Poiché i cani affetti tendono ad essere di età avanzata, molti dei segni clinici vengono attribuiti al decadimento senile e in genere i proprietari portano il cane in visita solo quando la malattia è in uno stadio avanzato o terminale. In uno studio, la poliuria e polidipsia erano identificate da meno del <10% dei proprietari di cani con PHPT; si tratta di una percentuale

Improve international

sorprendentemente bassa, dato che il calcio agisce come antagonista dell'ormone antidiuretico. I segni clinici di PHPT sono elencati di seguito:

Segni renali e del tratto urinario	**Segni gastrointestinali**
Poliuria	Vomito
Polidipsia	Inappetenza
Incontinenza urinaria	Costipazione
Stranguria	
Pollachiuria	
Segni neuromuscolari	**Altro**
Depressione	Andatura rigida
Intolleranza all'esercizio	Zoppia
Tremori	
Dolore facciale e disagio all'assunzione di cibo	

La formazione di uroliti è comune nei cani con iperparatiroidismo a causa dell'aumento della quantità di calcio filtrato dai reni ed escreto tramite le urine. I cani con PHPT presentano ipercalciuria ma anche un'aumentata escrezione di fosforo. L'urina è quindi sovrasatura sia di calcio sia di fosforo e non sorprende quindi che questo quadro favorisca la precipitazione del fosfato di calcio e infine la formazione di calcoli.

I risultati rilevanti all'esame obiettivo sono generalmente pochi e non specifici. Si possono riscontrare rigidità e anomalie dell'andatura, ottundimento del sensorio, debolezza e atrofia muscolare. Poche informazioni si ottengono dalla palpazione della regione ventrale del collo poiché qualsiasi anomalia paratiroidea è solitamente troppo piccola per poter essere apprezzata con questa procedura.

Diagnosi

La gravità dell'ipercalcemia dipende in gran parte dalla durata della malattia prima della sua identificazione. Se l'ipercalcemia fosse causata dal PTH, in presenza di una normale funzionalità renale dovrebbe essere presente anche ipofosfatemia. Le concentrazioni di fosforo dovrebbero essere al di sotto (o al limite inferiore) dell'intervallo di riferimento in un cane con PHPT. I Keeshond provenienti da famiglie con PHPT generalmente iniziano a mostrare un'ipercalcemia da lieve a moderata (fino a 3,3 mmol/l) quando hanno 6-8 anni di età, con peggioramento progressivo negli anni successivi. In alcuni cani non trattati la calcemia continua ad aumentare fino all'ipercalcemia grave (>4,0 mmol/l).

Gli altri parametri biochimici potrebbero essere poco significativi. A causa di un danno renale preesistente o di cause prerenali le concentrazioni di urea e di creatinina possono essere elevate, insieme alla fosfatemia. Ciò complica la diagnosi, in quanto le alterazioni associate a PHPT con malattia renale secondaria possono imitare quelle della malattia renale primaria con aumento secondaria del PTH e ipercalcemia. Dopo l'identificazione dell'ipercalcemia, devono essere misurati altri parametri per caratterizzare l'origine del disturbo elettrolitico. I parametri importanti da misurare negli animali con PHPT includono calcio, fosforo, PTH e PTHrP (peptide correlato al paratormone) totali e ionizzati.

improve international

– PTH. E' possibile trovarlo aumentato o con un valore all'interno dei range di riferimento (frequentemente nella metà superiore dell'intervallo di riferimento, >35 pg/ml per i cani): quest'ultima condizione è comunque patologica poiché sono presenti livelli di PTH impropriamente elevati, se confrontati con il calcio sierico concomitante.

– PTHrP. Il PTHrP viene misurato mediante dosaggio radioimmunometrico (IRMA) e mediante metodica radioimmunologica (RIA). Esistono diverse forme circolanti di PTHrP che hanno entrambe attività biologica, tuttavia il ruolo delle due diverse forme non è ancora del tutto chiarito. Come il PTH, il PTHrP non è stabile e viene misurato preferenzialmente nel plasma EDTA. L'intervallo di riferimento per PTHrP è <0,5 pmol/l sia nel cane sia nel gatto. Il PTHrP dovrebbe essere basso nei cani con PHPT.

Test genetici

Il Keeshond è l'unica razza in cui il PHPT è ereditario e la malattia ha dimostrato di avere una penetranza parziale, dipendente dall'età. Ciò significa che è sufficiente una sola copia dell'allele mutato per sviluppare la malattia e che i cani portatori della mutazione svilupperanno la malattia se vivranno abbastanza a lungo. Non sono stati identificati cani che abbiano due copie dell'allele mutato e si ipotizza che ciò sia incompatibile con la sopravvivenza alla nascita. Un test genetico per PHPT nel Keeshond è disponibile presso la Cornell University (www.vet.cornell.edu/labs/goldstein/). Questo test consente agli allevatori di identificare gli animali portatori di mutazioni che quindi non verranno utilizzati come riproduttori.

Esame ecografico

L'ecografia della regione ventrale del collo è la modalità di diagnostica per immagini più utile quando si studiano gli adenomi paratiroidei, circa il 90-95% viene dentificato positivamente da un ecografista esperto. Nei cani e nei gatti sani le ghiandole paratiroidi sono così piccole che vengono riconosciute raramente. Quando sono iperplastiche o adenomatose, o quando è presente un carcinoma paratiroideo, le ghiandole paratiroidi sono identificate come piccoli noduli ipoecogeni (2-20 mm), rotondi o ovali, all'interno del tessuto tiroideo.

Trattamento

Stabilizzazione del paziente

La gestione iniziale dipende dalla gravità dell'ipercalcemia. L'ipercalcemia può essere dannosa per i reni e quindi deve essere corretta immediatamente. L'escrezione di calcio nelle urine può essere promossa mediante diuresi forzata con cloruro di sodio per via endovenosa.

La fluidoterapia dovrebbe mirare a correggere l'eventuale disidratazione e quindi espandere

Improve international

ulteriormente il volume del fluido extracellulare in modo da aumentare la velocità di filtrazione glomerulare. Il cloruro di sodio è il fluido preferito, perché gli ioni sodio in eccesso sono in grado di competere con il calcio e ridurre la ricaptazione tubulare del calcio.

Quando si ritiene che l'idratazione del paziente sia ottimale, si può somministrare furosemide (2 mg/kg q8-12h) per incrementare la perdita renale di calcio riducendone ulteriormente la ricaptazione. Quando si utilizza cloruro di sodio a Rate di infusion elevati, in particolare in associazione con furosemide, è indicato il monitoraggio della kaliemia (rischio di ipokaliemia). Se questo trattamento non riduce efficacemente la calcemia, si può ricorrere ad altri farmaci. I bifosfonati (clodronato, pamidronato) riducono l'attività degli osteoclasti e quindi rallentano il rilascio di calcio nel sangue dal pool osseo labile. Sebbene il prednisolone sia molto efficace per ridurre la calcemia, il suo impiego deve avvenire solo dopo la diagnosi confermatoria di PHPT.

Chirurgia

Ottenuta la stabilizzazione del paziente, il trattamento di scelta per il PHPT è l'escissione della ghiandola paratiroidea anormale. Un'eccellente visualizzazione delle ghiandole tiroidee è essenziale durante l'esplorazione chirurgica del collo e si ottiene utilizzando un accesso cervicale lungo la linea mediana ventrale. Gli adenomi paratiroidei sono generalmente Facili da identificare rispetto alle ghiandole paratiroidi normali in quanto appaiono più scuri e di maggiori dimensioni. Quando sono interessate le ghiandole paratiroidi interne, esse possono essere identificate alla palpazione e sono visibili lungo la superficie ventrale o dorsale della tiroide. Gli adenomi paratiroidei possono essere rimossi mediante dissezione della ghiandola ingrossata dal tessuto tiroideo adiacente o mediante tiroidectomia parziale, in cui la paratiroide e parte della ghiandola tiroidea vengono rimosse in blocco. Nei casi di PHPT, di solito è colpita solo una ghiandola. Se si accerta che più di una ghiandola è ingrandita, è possibile rimuovere fino a tre ghiandole contemporaneamente. Almeno una ghiandola paratiroidea dovrebbe essere lasciata in situ in modo che l'omeostasi del calcio possa essere mantenuta. All'aumentare delle dimensioni delle ghiandole aumentano anche le probabilità che esse siano iperplastiche oppure adenomatose, con conseguente sospetto di iperparatiroidismo secondario e non primario.

Improve International

Gestione post-operatoria

Le concentrazioni di PTH e quindi di calcio dovrebbero diminuire rapidamente e, in alcune circostanze, è possibile che si verifichi una condizione di ipocalcemia clinicamente significativa. Questa evenienza è più probabile se l'ipercalcemia era lungamente persistita prima della chirurgia. Come regola generale, è più probabile che si verifichi ipocalcemia se l'ipercalcemia si sia mantenuta al di sopra di 3,5 mmol/l per lungo tempo (mesi). Quando un adenoma paratiroideo funziona in modo autonomo, le restanti ghiandole paratiroidi si atrofizzano e non sono in grado di garantire la normale omeostasi del calcio dopo la rimozione della neoplasia. Tale crisi può essere evitata somministrando vitamina D ± integratori di calcio per via orale prima dell'intervento chirurgico e nell'immediato periodo post-operatorio. La vitamina D è disponibile in molte preparazioni differenti, ma è importante utilizzare una preparazione

ad effetto rapido. Le due preparazioni più frequentemente consigliate sono:

1. La 1,25(OH)2-vitamina D, o calcitriolo, è la forma attiva della vitamina D e quindi non richiede ulteriore metabolismo dopo la somministrazione. Ha una rapida insorgenza d'azione (1-3 giorni) e una breve emivita. Il calcitriolo è disponibile in capsule da 0,25 o 0,5 µg e viene utilizzato al dosaggio di 20-30 ng/kg PO q12h.
2. L'alfacalcidolo è una formulazione alternativa e deve essere attivato in sede epatica tramite 25-idrossilazione. Questo processo è rapido e continuo e consente all'alfacalcidolo di manifestare l'effetto negli stessi tempi del calcitriolo. Il farmaco è disponibile in capsule e anche in gocce; quindi, è particolarmente utile nei cani di piccola taglia e nei gatti. Viene utilizzato al dosaggio di 0,01-0,03 µg/kg PO q24h.

La vitamina D viene utilizzata in combinazione con il calcio orale e sono disponibili diverse preparazioni. Si noti che i dosaggi sono calcolati sulla base del calcio elementare presente nella preparazione, non sulla dimensione in mg della compressa:

Calcio gluconato, 25-50 mg/kg/die suddiviso in due-tre somministrazioni giornaliere
Calcio lattato, 25-50 mg/kg/die suddiviso in due-tre somministrazioni giornaliere
Carbonato di calcio, 25-50 mg/kg/die suddiviso in due somministrazioni giornaliere

Prognosi

La prognosi a breve e medio termine (<2 anni) per il PHPT è eccellente in tutte le razze. Ad eccezione del Keeshond, anche la prognosi a lungo termine sembra essere buona. Nel Keeshond, come in molte forme di PHPT nell'uomo, possono verificarsi recidive, in quanto l'assetto genetico in questa razza canina favorisce lo sviluppo di altri adenomi paratiroidei dopo la rimozione chirurgica dei primi identificati. Il rischio di recidiva impone che i cani Keeshond con PHPT dovrebbero essere monitorati dopo la terapia per tutta la vita, in particolare se il primo intervento chirurgico è stato eseguito in età relativamente giovane (<9 anni).

Improve International